

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 095**

51 Int. Cl.:

C07D 209/30 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2006 PCT/IB2006/002785**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2006 WO06134499**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2006 E 06808965 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 1893575**

54 Título: **Derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-aril-amina**

30 Prioridad:

17.06.2005 US 692009 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.06.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)

**Ottiliavej 9
2500 Valby, DK**

72 Inventor/es:

**KEHLER, JAN;
JUHL, KARSTEN y
NORGAARD, MORTEN BANG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 095 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCION

Derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-aril-amina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula IV y su uso médico p.ej. en el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos del dolor, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH) e incontinencia urinaria por estrés.

Antecedentes de la invención

La mayoría de los antidepresivos disponibles en la actualidad pueden clasificarse en 3 clases:

- 1) inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs),
- 10 2) bloqueadores de la recaptación mediada por los transportadores de las aminas biógenas neurotransmisoras [serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), y dopamina (DA)], y
- 3) Moduladores, especialmente bloqueadores de uno o más de los receptores de 5-HT y/o NE.

15 Ya que la depresión está asociada con una deficiencia relativa de las aminas biógenas, el uso de bloqueadores de los receptores de 5-HT y/o NE (es decir de antagonistas de 5-HT y o NE) no han resultado ser muy exitosos en el tratamiento de la depresión y ansiedad y los tratamientos más eficaces preferidos y actuales están basados en la mejora de la neurotransmisión de 5-HT y/o NE al bloquear su recaptación desde la hendidura sináptica (Slattery, D. A. et al., "The evolution of the antidepressant mechanisms", *fundamental and Clinical pharmacology*, **2004**, 18, 1-21; Schloss, P. et al., "new insights into the mechanism of antidepressant therapy", *Pharmacology and therapeutics*, **2004**, 102, 47-60).

20 Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (de ahora en adelante denominados como SSRIs) han sido la primera elección terapéutica para el tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, porque generalmente son eficaces, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable comparado con los antidepresivos tricíclicos clásicos. Los fármacos reivindicados por ser SSRIs son por ejemplo fluoxetina, sertralina y paroxetina.

25 Sin embargo, los estudios clínicos sobre la depresión indican que la falta de respuesta de los conocidos SSRIs es sustancial, hasta el 30%. Otro factor, a menudo ignorado, en el tratamiento de la depresión es el retraso en la aparición del efecto terapéutico de los SSRIs. Algunas veces los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas del tratamiento. Además, la disfunción sexual es generalmente un efecto secundario común en los SSRIs. De acuerdo con esto, existe un deseo de desarrollar compuestos capaces de mejorar el tratamiento de la depresión y otras enfermedades relacionadas con el mal funcionamiento de la serotonina.

30 Los inhibidores duales de la recaptación que proporcionan el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de la 5-HT y la inhibición de la recaptación de la NE (norepinefrina también se denomina noradrenalina, NA) sobre la depresión se está explorando en estudios clínicos de compuestos como Duloxetina (Wong, "Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate", *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **1998**, 7, 10, 1691-1699) y Venlafaxina (Khan-A et al, 30 "Venlafaxine in depressed outpatients", *Psychopharmacology Bulletin*, **1991**, 27, 141-144). Los compuestos que tienen tal efecto dual se denominan también SNRIs, "inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina", o NSRIs, "inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina"

40 Ya que el tratamiento con el inhibidor selectivo de la recaptación de NE reboxetina ha demostrado estimular las en las neuronas 5-HT y mediar la liberación de 5-HT en el cerebro (Svensson, T. et al., *J. Neural. Transmission*, **2004**, 111, 127) pueden ser una ventaja sinérgica usar SNRI's en el tratamiento de la depresión o ansiedad.

45 El uso de SNRI's ha demostrado, en estudios clínicos, tener un efecto beneficioso sobre el dolor (p.ej. síndrome de fibromialgia, dolor general, dolor de espalda, dolor de hombro, dolor de cabeza, dolor mientras se está despierto y durante las actividades diarias) y especialmente dolor asociado con la depresión (Berk, M. *Expert Rev. Neurotherapeutics* **2003**, 3, 47-451; Fishbain, D. A., et al. "Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: A structured review" *Pain Medicine* 2000 1:310-316).

Los SNRI's han demostrado también, en estudios clínicos, tener un efecto beneficioso en el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (TDAH) (N. M. Mukaddes; Venlafaxine in attention deficit hyperactivity disorder, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 12, Supplement 3, October 2002, página 421).

50 Además, los SNRI's han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski R.R. et al. "Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence", *Journal of Urology* 2003, 170:4, 1259-1263).

Naranjo, C. *et al.* "The role of the brain reward system in depression" *Prog. Neuro- Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2001**, 25, 781- 823 describe los hallazgos clínicos y preclínicos de enlaces entre la falta de dopamina extra celular en el sistema mesocorticolímbico y anhedonia, que es uno de los principales síntomas de la depresión.

5 Wellbutrin (bupropion) que tiene una actividad de la recaptación de DA *in vitro* e *in vivo*, muestra una eficacia antidepressiva. Otros estudios en combinación han indicado que la adición de alguna afinidad en el sitio de la captación de DA puede tener algún beneficio clínico (Nelson, J. C. J. *Clin. Psychiatry* **1998**, 59, 65; Masand, P. S. et al. *Depression Anxiety* **1998**, 7, 89; Bodkin, J. A et al. *J. Clin. Psychiatry* **1997**, 58, 137).

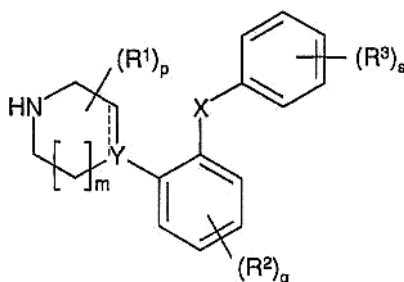
10 Axford L. et al. (2003, *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, 13, 3277-3280: "Bicyclo[2.2.1]heptanes as novel triple re-uptake inhibitors for the treatment of depression") describe el desarrollo de inhibidores de la recaptación triple de 5-HT, NE y DA para el tratamiento de la depresión. La combinación de un SSRI y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, ha demostrado tener una mejor eficacia en los que no responden a SSRI (Lam R. W. *et al.* "Citalopram and Bupropion-SR: Combining Versus Switching in Patients With Treatment-Resistant Depression." *J. Clin. Psychiatry* **2004**, 65, 337-340).

15 Existe una evidencia clínica que sugiere que la combinación de un SSRI y un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina induce menos disfunción sexual, que el tratamiento con SSRI solo (Kennedy S. H. *et al.* "Combining Bupropion SR With Venlafaxine, Paroxetine, or Duloxetine: A Preliminary Report on Pharmacokinetic, Therapeutic, and Sexual Dysfunction Effects" *J. Clin. Psychiatry* **2002**, 63, 181-186).

Los sulfuros de difenilo de fórmula I y sus variaciones han sido descritos como inhibidores de la recaptación de serotonina y se han sugerido para uso en el tratamiento de la depresión, cf p.ej. WO03029232 (A1).

20

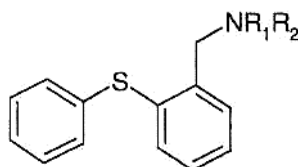
fórmula I



25 Los sulfuros de difenilo de fórmula II y sus variaciones han sido descritos como inhibidores de la recaptación de serotonina y se han sugerido para uso en tratamiento de la depresión, cf p.ej en los documentos US 5095039, US 4056632, EP 396827 A1 y WO 9312080. El documento EP 402097 describe difenilsulfuros sustituidos con halógeno reivindicados por ser inhibidores selectivos de la serotonina para el tratamiento de la depresión. Del mismo modo, el documento WO 9717325 describe derivados de N,N-dimetil-2-(ariltio)bencilamina reivindicados por ser inhibidores selectivos del transporte de serotonina y se sugiere su uso como antidepressivos. J. Jilek *et al.*, *Collect. Czech Chem. Commun.* **1989**, 54, 3294-3338 también describe varios derivados de difenilsulfuros, "fenil-tio-bencilaminas" como antidepressivos. Además, los difenilsulfuros están descritos también en el documento US 3803143 y reivindicados como útiles como antidepressivos.

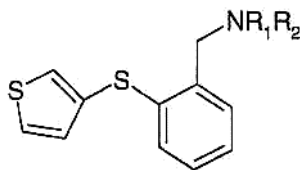
30

fórmula II



35 K. Sindelar et al., (K. Sindelar *et al.* *Collect. Czech Chem. Commun.* **1991**, 56, 449-458) describe compuestos de fórmula III con ensayo de selectividad como inhibidor de la recaptación de 5-HT e inhibidor de la recaptación de NA, respectivamente, para uso como antidepressivos.

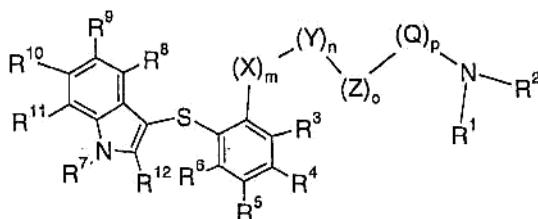
fórmula III



Las referencias mencionadas anteriormente no describen compuestos que comprenden un grupo indol como indolil-sulfanil-arilaminas de la presente invención.

- 5 La presente invención proporciona derivados de 2-(1H-indolilsulfanil)-aril-amina de fórmula IV que son inhibidores de la recaptación de la serotonina. Un aspecto particular de la invención proporciona compuestos que poseen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de la serotonina y la inhibición de la recaptación de la norepinefrina. Otro aspecto particular de la invención proporciona compuestos que poseen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de la serotonina y la inhibición de la recaptación de la dopamina. Además, algunos de los compuestos
- 10 son también inhibidores de la recaptación triple de 5-Ht, NE y DA.

fórmula IV



en la que X, Y, Z, Q, m, n, o, p y R¹-R¹² son como se han definido anteriormente.

Sumario de la invención

- 15 Un objetivo de la invención es el suministro de compuestos, que sean inhibidores de la recaptación de la serotonina. Otro objetivo e inhibidores de la invención es el suministro de compuestos, que sean inhibidores de la recaptación de la serotonina e inhibidores de la recaptación de la noradrenalina. Además otro objetivo de la invención es el suministro de compuestos, que sean inhibidores de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la recaptación de la noradrenalina e inhibidores de la recaptación de la dopamina.
- 20 Los compuestos de la invención son derivados de indol sustituidos de fórmula general IV como la base libre o sus sales.

La invención proporciona un compuesto según lo descrito anteriormente para uso como un medicamento.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo descrito anteriormente y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

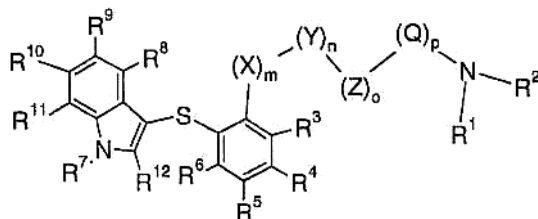
- 25 La invención proporciona el uso de un compuesto según lo descrito anteriormente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos del dolor, TDAH e incontinencia urinaria por estrés.

Además la invención se refiere al uso de un compuesto según lo descrito anteriormente en un método para el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos del dolor, TDAH e incontinencia urinaria por estrés.

30 Definición de los sustituyentes

El término heteroátomo se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

fórmula IV



Halo significa halógeno. Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

5 La expresión "C₁₋₆-alqu(en/in)il" significa un grupo C₁₋₆-alquil, un C₂₋₆-alqueniil o un C₂₋₆-alquinil. La expresión "C₁₋₆-alquil" se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de uno a seis incluido átomos de carbono, incluidos sin ser limitantes metil, etil, 1-propil, 2-propil, 1-butil, 2-butil, 2-metil-2-propil y 2-metil-1-propil. La expresión "C₂₋₆-alqueniil" se refiere a un grupo alqueniilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono, incluido un doble enlace, incluidos sin ser limitantes, etenil, propenil, y butenil. La expresión "C₂₋₆-alquinil" se refiere a un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono, incluido un triple enlace, incluidos sin ser limitantes etinil, propinil, y butinil.

10 La expresión "C₃₋₈-cicloalqu(en)il" significa un grupo C₃₋₈-cicloalquil o un grupo C₃₋₈-cicloalqueniil. La expresión "C₃₋₈-cicloalquil" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de C, incluidos sin ser limitantes, ciclopropil, ciclopentil, y ciclohexil. La expresión "C₃₋₈-cicloalqueniil" designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos de C y un doble enlace, incluidos sin ser limitantes ciclopropenil, ciclopentenil y ciclohexenil.

15 En la expresión "C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il", "C₁₋₆-alqu(en/in)ilamino", "di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino", "C₁₋₆-alqu(en/in)ilcarbonil", "C₁₋₆-alqu(en/in)ilaminocarbonil", "di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)aminocarbonil", "C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi", "C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfanil", "halo-C₁₋₆-alqu(en/in)il", "halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfonil", "halo-C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfanil" y "C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfonil" los términos "amino", "C₃₋₈-cicloalqu(en)il", "C₁₋₆-alqu(en/in)il", "C₁₋₆-alqu(en)il" y "halo" son tal como se han definido anteriormente.

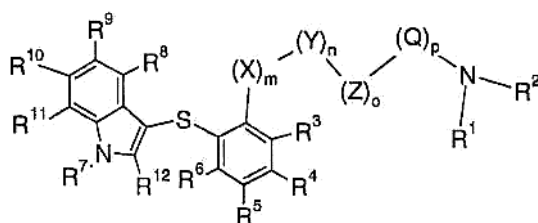
20 El término "aminocarbonil" designa NH₂-C=O que está unido al resto de la molécula vía el átomo de carbono.

25 La expresión "R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende además un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre" se refiere a tales sistemas de anillo en los que un anillo está formado por el nitrógeno al que están unidos R¹ y R² y 3-6 átomos seleccionados entre 2-6 átomos de carbono y 0-1 heteroátomos seleccionados entre azufre y oxígeno, dicho anillo contiene cero o un doble enlace. Los ejemplos de anillos formados por R¹, R² y el nitrógeno al que están unidos son pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general IV

30 fórmula IV



en la que

35 R¹- R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C₁₋₆-alqu(en/in)il, C₃₋₈-cicloalqu(en)il, y C₃₋₈-cicloalqu(en)il-C₁₋₆-alqu(en/in)il; o R¹ y R² junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende además un heteroátomo

- 5 seleccionado entre oxígeno y azufre; R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilamino, di- C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilcarbonil, aminocarbonil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilaminocarbonil, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)aminocarbonil, hidroxil, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil; R^7 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il;
- X se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{13} ó $CR^{14}R^{15}$;
- Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{16} y $CR^{17}R^{18}$;
- Z se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{19} y $CR^{20}R^{21}$; y
- 10 Q se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{22} y $CR^{23}R^{24}$;
- m, n o y p son independientemente 0 ó 1, donde $m+n+o+p$ es igual a 1, 2, 3 ó 4,
- con la condición de que cuando $m+n+o+p$ es igual a 1
- entonces ninguno de X, Y, Z, y Q es CH_2 ;
- 15 donde R^{13} - R^{24} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il;
- como la base libre o una de sus sales.
- En una realización del compuesto de fórmula IV, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C_{3-8} -cicloalqu(en)il y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il. En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)il; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende además un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre.
- 20 Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^1 es hidrógeno; otra realización de R^1 es C_{1-6} -alqu(en/in)il como metilo.
- 25 Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^2 es hidrógeno; otra realización de R^2 es C_{1-6} -alqu(en/in)il como metilo.
- Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización del compuesto de fórmula IV se refiere a tales compuestos en los que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende además un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre. En una realización dicho anillo de 4-7 miembros no contiene ningún doble enlace; en otra realización dicho anillo de 4-7 miembros contiene un doble enlace. En una realización el único heteroátomo contenido en dicho anillo de 4-7 miembros es el nitrógeno al que están unidos R^1 y R^2 . En otra realización dicho anillo de 4-7 miembros contiene un heteroátomo además del nitrógeno al que están unidos R^1 y R^2 ; en otra realización dicho heteroátomo es azufre; en otra realización dicho heteroátomo es oxígeno. Típicamente dicho anillo de 4-7 miembros se selecciona entre el grupo que consiste en morfolina y tiomorfolina.
- 30
- 35 En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C_{1-6} -alqu(en/in)ilcarbonil, aminocarbonil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilaminocarbonil, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)aminocarbonil e hidroxil.
- En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilamino, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil.
- 40
- En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxil, y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil.

En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)il y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi.

5 En una realización del compuesto de fórmula IV, R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en nitro, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilamino, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilcarbonil, aminocarbonil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilaminocarbonil, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)aminocarbonil, hidroxil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil, y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil.

10 En una realización del compuesto de fórmula IV, R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil y halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil. Típicamente, R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi.

Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^3 es hidrógeno.

Típicamente, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^4 es hidrógeno; otra realización de R^4 es halógeno tal como cloro o flúor; otra realización de R^4 es C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como metoxi.

15 Típicamente, R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^5 es hidrógeno; otra realización de R^5 es C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como metoxi.

Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^6 es hidrógeno.

20 En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C_{1-6} -alqu(en/in)ilcarbonil, aminocarbonil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilaminocarbonil, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)aminocarbonil e hidroxil. En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^8 - R^{12} se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilamino, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil;

25 Típicamente, R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil.

30 En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)il y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi. Típicamente, R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^8 es hidrógeno; otra realización de R^8 es halógeno tal como cloro o flúor; otra realización de R^8 es C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como metoxi.

35 Típicamente, R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)il y di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^9 es hidrógeno; otra realización de R^9 es halógeno tal como cloro o flúor; otra realización de R^9 es C_{1-6} -alqu(en/in)il tal como metilo; otra realización de R^9 es di-(C_{1-6} -alqu(en/in)il)amino tal como dimetilamino.

Típicamente, R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^{10} es hidrógeno; otra realización de R^{10} es halógeno tal como cloro o flúor; otra realización de R^{10} es C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil tal como metilsulfonilo.

40 Típicamente, R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R^{11} es hidrógeno; otra realización de R^{11} es halógeno tal como cloro o flúor; otra realización de R^{11} es nitro; otra realización de R^{11} es C_{1-6} -alqu(en/in)iloxi tal como metoxi.

Típicamente, R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)il. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla de R^{12} es hidrógeno; otra realización de R^{12} es C_{1-6} -alqu(en/in)il tal como metilo.

45 En otra realización del compuesto de fórmula IV, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en C_{3-8} -cicloalqu(en)il y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il. Típicamente, R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-6} -

₆-alqu(en/in)il. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla una realización de R⁷ es hidrógeno; otra realización de R¹² es C₁₋₆-alqu(en/in)il tal como metilo.

- 5 En otra realización del compuesto de fórmula IV, X se selecciona entre el grupo que consiste en CHR¹³ y CR¹⁴R¹⁵; Y se selecciona entre el grupo que consiste en CHR¹⁶ y CR¹⁷R¹⁸; Z se selecciona entre el grupo que consiste en CHR¹⁹ y CR²⁰R²¹, y Q se selecciona entre el grupo que consiste en CHR²² y CR²³R²⁴.

En otra realización del compuesto de fórmula IV, X, Y, Z y Q son CH₂.

En otra realización del compuesto de fórmula IV, m+n+o+p es igual a 1, 2, 3, ó 4; en otra realización de fórmula IV, m+n+o+p es igual a 1; en otra realización de fórmula IV, m+n+o+p es igual a 2; en otra realización de fórmula IV, m+n+o+p es igual a 3; en otra realización de fórmula IV, m+n+o+p es igual a 4.

- 10 En otra realización del compuesto de fórmula IV dicho compuesto se selecciona entre la siguiente lista de compuestos:

Compuesto	
Nº	Nombre
1	{2-[5-Fluoro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
2	{2-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
3	{2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
4	{2-[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
5	{2-[2-(7-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
6	{2-[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
7	{2-[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
8	{2-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
9	{2-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
10	{2-[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
11	{2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
12	{2-[2-(1-Metil-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
13	{2-[5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
14	{2-[5-Cloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
15	{2-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
16	{2-[5-Fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
17	(2-(2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil)-etil)-metil-amina
18	{2-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina
19	{2-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina
20	{2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina
21	{4-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina
22	{4-[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina
23	{4-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina

Compuesto	
Nº	Nombre
24	Metil-{4-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-amina
25	{3-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
26	{3-[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
27	Dimetil-{3-[2-(3-metilamino-propil)-fenilsulfanil]-1H-indol-5-il}-amina
28	Metil-{3-[2-(7-nitro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina
29	{3-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
30	{3-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
31	{3-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
32	Metil-{3-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina
33	Metil-{3-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina
34	2-[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etilamina
35	{2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-dimetil-amina
36	3-[2-(2-Morfolino-4-il-etil)-fenilsulfanil]-1H-indol
37	3-[2-(2-Tiomorfolino-4-il-etil)-fenilsulfanil]-1H-indol

como la base libre o una de sus sales. Cada uno de estos compuestos está considerado como una realización específica y puede estar sujeto a reivindicaciones individuales.

5 La presente invención comprende la base libre y sales de los compuestos de la invención, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención incluyen sales de adición ácidas, sales de metales, amonio y sales de amonio alquilado.

10 Las sales de la invención son preferiblemente sales de adición ácidas. Las sales de adición ácidas de la invención son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención formadas con ácidos no tóxicos. Las sales de adición ácidas incluyen sales de ácidos inorgánicos al igual que ácidos orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen-salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilina acético, al igual que los 8-aloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 2, que se incorpora en este texto como referencia.

20 También se pretenden como sales de adición ácidas los hidratos, los cuales son capaces de formar los presentes compuestos.

Ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametilamonio y similares.

25 Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no disueltas al igual que disueltas con disolventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol y similares. En general, las formas disueltas se consideran equivalentes a las formas no disueltas para los propósitos de la esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que cualquier isómero óptico (es decir enantiómeros o diastereoisómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y una cualquiera de sus mezclas incluyendo mezclas racémicas, es decir una mezcla de estereoisómeros, están incluidos dentro del alcance de la invención.

- 5 Las formas racémicas pueden resolverse en los enantiómeros por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales de diastereoisómeros con un ácido activo ópticamente, y liberando el compuesto de amina activa ópticamente por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los enantiómeros está basado en la cromatografía sobre una matriz activa ópticamente. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden resolverse también en sus enantiómeros, p.ej. por cristalización fraccional. Los compuestos de la presente
10 invención pueden resolverse también mediante la formación de derivados diastereoisoméricos. Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por el experto en la técnica. Tales métodos incluyen aquellos tratados por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981). Los compuestos activos ópticamente pueden prepararse también a partir de materiales de partida ópticamente activos, o por síntesis estereoselectiva.
- 15 Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado está presente en la molécula, se pueden formar los isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas están incluidos en el alcance de la invención. Del mismo modo, se pueden formar las moléculas que tienen un enlace con una rotación restringida. También se pretende que estos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.
- 20 Además, algunos de los compuestos de la presente invención puede existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que sea capaz de formar los compuestos está incluida dentro del alcance de la presente invención.

- La invención también comprende profármacos de los presentes compuestos, que en administración sufren una conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias activas farmacológicamente.
25 En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula general IV que son rápidamente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido de la fórmula IV. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados profármacos adecuados están descritos, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención comprende también metabolitos activos de los presentes compuestos.

- 30 Algunos compuestos según la invención inhiben el transportador de la serotonina y son así inhibidores de la recaptación de la serotonina. Típicamente, los compuestos tienen una inhibición de la recaptación *in vitro* (IC₅₀) de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, preferiblemente menos de 500 nM, menos de 100 nM o menos de 50 nM, preferiblemente medido con el método descrito en el Ejemplo 13 – Mediciones de "recaptación de [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de ratas".
- 35 Algunos compuestos según la invención inhiben el transportador de la norepinefrina y son así inhibidores de la recaptación de la norepinefrina. Los compuestos tienen típicamente una inhibición de la recaptación *in vitro* (IC₅₀) de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, preferiblemente menos de 500 nM, menos de 100 nM o menos de 50 nM, preferiblemente medido con el método descrito en el Ejemplo 13 – "Mediciones de "recaptación de [³H]-noradrenalina en sinaptosomas corticales de ratas".
- 40 Algunos compuestos según la invención inhiben el transportador de la dopamina y son así inhibidores de la recaptación de la dopamina. Típicamente, tales compuestos tienen una inhibición de la recaptación *in vitro* (IC₅₀) de 5 μ M o menos, típicamente de 1 μ M o menos, preferiblemente de menos de 500 nM, menos que 100 nM o menos que 50 nM, preferiblemente medido con el método descrito en el Ejemplo 13 – "Mediciones de "recaptación de [³H]dopamina en sinaptosomas corticales de ratas".
- 45 Tal como se ha mencionado, los compuestos según la invención son inhibidores de la recaptación de la serotonina y de este modo se consideran que son aplicables en el tratamiento de uno o más de las siguientes enfermedades/trastornos: trastornos afectivos, trastornos del dolor, TDAH e incontinencia urinaria por estrés.

- Una realización se refiere a compuestos de la invención que tienen una acción dual, siendo dichos compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina e inhibidores de la recaptación de la norepinefrina al mismo tiempo.
50 Típicamente, tales compuestos tienen una inhibición de la recaptación *in vitro* para el transportador de serotonina que es al menos 1, típicamente al menos 5 o incluso más típicamente al menos 10, 20 o 30 veces mayor que la inhibición de la recaptación *in vitro* para el transportador de la norepinefrina medida siguiendo los métodos descritos

en el Ejemplo 13 – Mediciones de “recaptación de [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de ratas” y “Mediciones de “recaptación de [³H]-noradrenalina en sinaptosomas corticales de ratas”.

Una realización se refiere a compuestos de la invención que tienen una acción dual, siendo dichos compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina e inhibidores de la recaptación de la dopamina al mismo tiempo.

5 Típicamente, tales compuestos tienen una inhibición de la recaptación *in vitro* para el transportador de serotonina que es al menos 1, típicamente al menos 5 o incluso más típicamente al menos 10, 20 o 30 veces mayor que la inhibición de la recaptación *in vitro* para el transportador de la dopamina medida siguiendo los métodos descritos en el Ejemplo 13 – Mediciones de “recaptación de [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de ratas” y “Mediciones de “recaptación de [³H]dopamina en sinaptosomas corticales de ratas”.

10 Otra realización se refiere a compuestos de la invención que tienen una acción triple y de este modo son inhibidores de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la recaptación de la norepinefrina e inhibidores de la recaptación de la dopamina.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para uso como un medicamento.

15 Una realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales y al menos un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente. La composición puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula IV descritas anteriormente.

Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que es beneficioso un inhibidor de la recaptación de la serotonina. Tal composición farmacéutica puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula IV descritas anteriormente.

20

Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso un inhibidor de la recaptación combinado de la serotonina y norepinefrina. Tal composición farmacéutica puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula IV descritas anteriormente.

25

Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina y dopamina. Tal composición farmacéutica puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula IV descritas anteriormente.

30 Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina norepinefrina y dopamina. Tal composición farmacéutica puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula IV descritas anteriormente.

35 Otra realización de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos afectivos, trastornos del dolor, TDAH e incontinencia urinaria por estrés.

En otra realización la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos afectivos. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla, el trastorno afectivo a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en trastornos depresivos y trastornos de ansiedad.

40

Otra realización se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos depresivos. Típicamente, el trastorno depresivo a tratar se selecciona entre el grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión postparto, distimia y depresión asociada con trastorno bipolar, alzheimer, psicosis y parkinson.

45

Otra realización se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de ansiedad. Típicamente, los trastornos de ansiedad a tratar se seleccionan entre el grupo que consiste en trastorno de ansiedad general,

trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés post-traumático, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobias sociales y agorafobia.

5 En otra realización la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del dolor. Para ilustrar mejor la invención sin limitarla, el trastorno del dolor se selecciona entre el grupo que consiste en síndrome de fibromialgia (FMS), dolor general, dolor de espalda, dolor de hombro, dolor de cabeza al igual que dolor mientras se está despierto y durante las actividades diarias.

10 En otra realización la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastorno de hiperactividad con déficit de atención.

En otra realización la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula IV como la base libre o una de sus sales para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de incontinencia urinaria por estrés.

15 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula IV, que comprende la reacción de sustitución nucleofílica de índoles apropiadamente sustituidos y cloruros de benceno-sulfenilo apropiadamente sustituidos.

El término "tratamiento" tal como se usa en este texto en relación con una enfermedad o trastornos incluye también la prevención si procede.

Composiciones farmacéuticas

20 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, bien en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables al igual que cualquier otro adyuvante y excipientes conocidos de acuerdo con las técnicas convencionales tal como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración por cualquier ruta adecuada como la ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluido bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), siendo preferida la ruta oral. Se apreciará que la ruta preferida dependerá del estado general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza del estado a tratar y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas formadas al combinar el compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran luego rápidamente en una diversidad de formas de dosificación para las rutas descritas de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosis unidad por métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

35 Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como la base libre o como su sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo es una sal de adición ácida de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la invención contiene una base libre tales sales se preparan de una manera convencional al tratar una solución o suspensión de una base libre de la invención con equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos se han mencionado anteriormente.

40 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden ser sólidas o líquidas. Las formas de dosis sólidas para administración oral incluyen p.ej. cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos, gránulos y tabletas p.ej. colocadas en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelet o p.ej. en forma de una pastilla que se disuelve en la boca o pastilla. Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden prepararse con recubrimientos tal como recubrimientos entéricos o pueden formularse de modo que proporcionen una liberación controlada del principio activo como liberación sostenida o prolongada según métodos bien conocidos en la técnica. Las formas de dosis líquida para administración oral incluyen p.ej. soluciones, emulsiones, suspensiones, siropes y elixires.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas como cápsulas o pastillas, conteniendo cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que

puede incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles oralmente pueden estar en forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en una emulsión líquida aceite-en-agua o agua-en-aceite.

5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y varios disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico, éteres de alquilo inferiores de celulosa, almidón de maíz, almidón de patata, gomas y similares. Los ejemplos de vehículos líquidos son sirope, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua.

10 El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

Cualquier adyuvante o aditivo usado habitualmente para propósitos tales como colorantes, aromatizantes, preservativos, etc, pueden usarse siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

15 La cantidad de vehículo sólido puede variar pero habitualmente estará entre aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un sirope, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Las pastillas pueden prepararse al mezclar el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios y posteriormente comprimir la mezcla en una máquina de hacer pastillas convencional.

20 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones inyectables acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones al igual que polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también están contempladas por estar dentro del alcance de la presente invención.

25 Para administración parenteral, se pueden emplear las soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o sésamo o aceite de cacahuete. Tales soluciones acuosas podrían ser tamponadas adecuadamente si fuera necesario y el diluyente líquido se vuelve isotónico primero con suficiente salino o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están rápidamente disponibles por técnicas estándares conocidas por el experto en la técnica.

30 Las soluciones para inyecciones pueden prepararse al disolver el ingrediente activo y los aditivos posibles en una parte del disolvente para inyección, preferiblemente agua estéril, ajustando la solución al volumen deseado, esterilizando la solución y rellenando con ellas ampollas o viales adecuados. Cualquier aditivo convencionalmente adecuado usado en la técnica puede añadirse, como agentes de tonicidad, preservativos, antioxidantes, etc.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

35 Una dosis oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosis tal como 1, 2 o 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y modo de administración, el sexo, edad, peso y estado general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad del estado tratado y cualquier enfermedad concomitante a tratar y otros factores evidentes para el experto en la técnica.

40 Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosis unitaria mediante métodos conocidos por el experto en la técnica. Una forma de dosis unitaria típica para administración oral una o más veces por día tal como 1, 2 o 3 veces por día puede contener de 0,01 a aproximadamente 1000 mg, tal como aproximadamente 0,01 a 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg, y más preferido de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

Para rutas parenterales tales como para administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similar, típicamente las dosis son del orden de aproximadamente media dosis empleada para administración oral.

Los ejemplos típicos de recetas para la formulación de la invención son tal como sigue:

ES 2 616 095 T3

1) Pastillas que contienen 5,0 mg de un compuesto de la invención calculado como la base libre:

	Compuesto de la invención	5,0 mg
	Lactosa	60 mg
	Almidón de maíz	30 mg
5	Hidroxipropilcelulosa	2,4 mg
	Celulosa microcristalina	19,2 mg
	Croscarmelosa de sodio de tipo A	2,4 mg
	Estearato de magnesio	0,84 mg

2) Pastillas que contienen 0,5 mg de un compuesto de la invención calculado como la base libre:

10	Compuesto de la invención	0,5 mg
	Lactosa	46,9 mg
	Almidón de maíz	23,5 mg
	Povidona	1,8 mg
	Celulosa microcristalina	14,4 mg
15	Croscarmelosa de sodio de tipo A	1,8 mg
	Estearato de magnesio	0,63 mg

3) Jarabe que contiene por mililitro:

	Compuesto de la invención	25 mg
20	Sorbitol	500 mg
	Hidroxipropilcelulosa	15 mg
	Glicerol	50 mg
	Metilparabeno	1 mg
	Protíparabeno	0,1 mg
25	Etanol	0,005 mL
	Aroma	0,05 mg
	Sacarina de sodio	0,5 mg
	Agua	añ 1mL

4) Solución para inyección que contiene por mililitro:

	Compuesto de la invención	0,5 mg
	Sorbitol	5,1 mg
	Ácido acético	0,05 mg
5	Sacarina de sodio	0,5 mg
	Agua	añ 1mL

Mediante la expresión de un compuesto de la invención se identifica una cualquiera de las realizaciones de fórmula IV tal como se describe en este texto.

10 En otro aspecto la presente invención se refiere a un método para preparar un compuesto de la invención tal como se describe a continuación.

Métodos de preparación de los compuestos de la invención

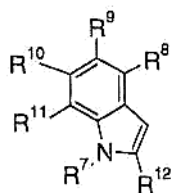
Métodos generales

15 Los compuestos de fórmula IV pueden prepararse mediante técnicas sintéticas convencionales tal como se describe en los métodos a continuación.

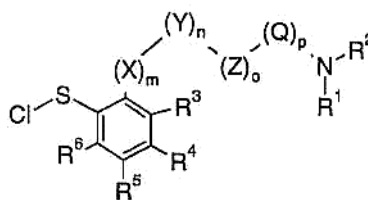
Método 1

20 Para la preparación de compuestos de fórmula IV (para $R^1, R^2 \neq H$). El indol apropiado de fórmula V se combina con el cloruro de sulfenilo apropiado de fórmula VI (para $R^1, R^2 \neq H$) para generar el producto deseado de fórmula IV, usando la metodología conocida (Hamel P. *et al. J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 643). El producto de fórmula IV se aísla como la base libre o una de sus sales.

fórmula V



fórmula VI



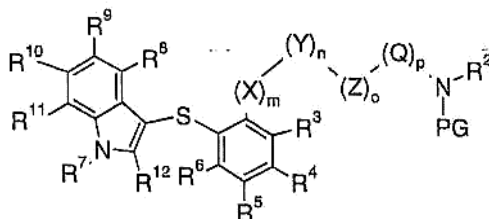
en la que R^1 - R^{12} , X, Y, Z, Q, m, n, o, p son tal como se han definido en este texto.

25 Los indoles de fórmula V están o bien comercialmente disponibles o se pueden preparar según los métodos descritos en los trabajos estándares como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, especialmente bajo condiciones de reacción como aquellas conocidas como adecuadas para tales reacciones.

Método 2

30 Para la preparación de compuestos de fórmula IV con $R^1 = H$. Los compuestos de fórmula VII se desprotegen por técnicas estándares detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis* Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1999), ISBN 0471160199. El producto de fórmula IV se aísla como la base libre o como una de sus sales.

fórmula VII



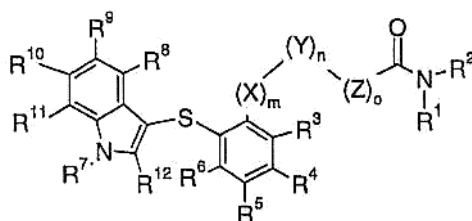
5 en la que R^2 - R^{12} , X, Y, Z, Q, m, n, o, p son tal como se han definido en este texto y PG es un grupo protector de nitrógeno.

Método 3

Para la preparación de compuestos de fórmula IV (para R^1 , $R^2 \neq H$). Los compuestos de fórmula VIII se tratan con un agente reductor tal como p.ej. $LiAlH_4$ o AlH_3 . El producto de fórmula IV se aísla como la base libre o como una de sus sales.

10

fórmula VIII



en la que R^1 - R^{12} , X, Y, Z, m, n, o son tal como se han definido en este texto.

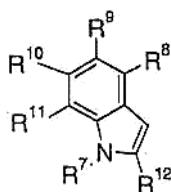
Métodos de preparación de intermedios para la síntesis de compuestos de la invención

15 Los intermedios para la síntesis de compuestos de la invención pueden prepararse mediante técnicas sintéticas convencionales tal como se describen en los métodos a continuación.

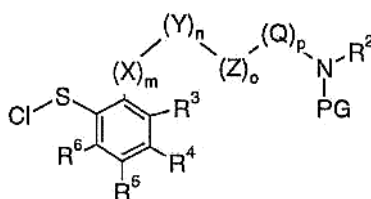
Método 4

Para la preparación de compuestos de fórmula VII: el indol apropiado de fórmula V se combina con el cloruro de sulfenilo apropiado de fórmula IX usando una metodología conocida (Hamel P. *et al. J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 643).

20 fórmula V



fórmula IX

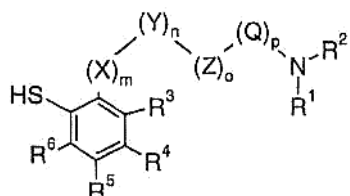


en la que R^2 - R^{12} , X, Y, Z, Q, m, n, o, p son tal como se han definido en este texto y PG es un grupo protector de nitrógeno.

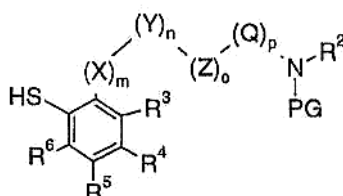
Método 5

Para la preparación de compuestos de fórmula VI (para $R^1, R^2 \neq H$) y para la preparación de compuestos de fórmula IX: reacción de un tiofenol de fórmula X (para $R^1, R^2 \neq H$) o de un tiofenol de fórmula XI con un agente clorante tal como *N*-cloro-succinimida.

5 fórmula X



fórmula XI

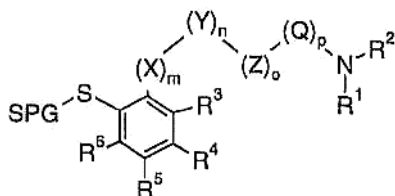


en la que $R^1-R^6, X, Y, Z, Q, m, n, o, p$ son tal como se han definido en este texto y PG es un grupo protector de nitrógeno.

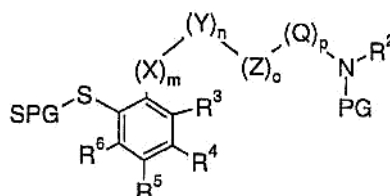
Método 6

10 Para la preparación de compuestos de fórmula X (para $R^1, R^2 \neq H$) y los compuestos de fórmula XI: desprotección del resto tiol de un tiol de un tiol protegido de fórmula XII (para $R^1, R^2 \neq H$) o de un tiol protegido de fórmula XIII, p.ej. usando un dador de flúor tal como p. ej. trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno).

fórmula XII



fórmula XIII



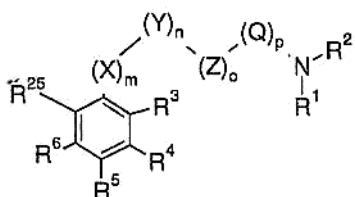
15

en la que $R^1-R^{12}, X, Y, Z, Q, m, n, o, p$ son tal como se han definido en este texto, PG es un grupo protector de nitrógeno y SPG es un grupo protector de tiol, p.ej. un grupo tri-iso-propil sililo.

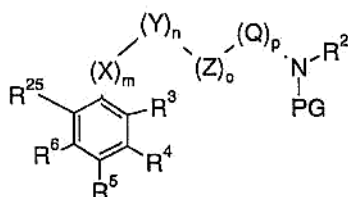
Método 7

20 Para la preparación de compuestos de fórmula XII (para $R^1, R^2 \neq H$) y compuestos de fórmula XIII: reacción de un compuesto de fórmula XIV (para $R^1, R^2 \neq H$) o de un compuesto de fórmula XV con un tiol protegido de fórmula XVI en presencia de un catalizador de paladio y una base apropiada, según Arnould, J. C. *et al. Tetrahedron Letters, 1996, 37, 4523* y Winn M. *et al. J. Med. Chem., 2001, 44, 4393*.

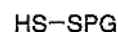
fórmula XIV



fórmula XV



fórmula XVI

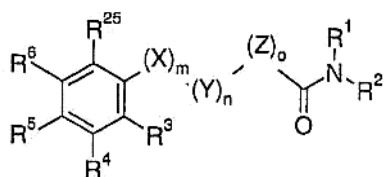


en la que R¹-R¹², X, Y, Z, Q, m, n, o, p son tal como se han definido en este texto, PG es un grupo protector de nitrógeno, SPG es un grupo protector de tiol, p.ej. un grupo tri-iso-propil sililo y R²⁵ es un halógeno tal como yodo o bromo o R²⁵ es un pseudo halógeno tal como p.ej. un grupo trifluorometilsulfonilo o un grupo nonafluorobutilsulfonilo.

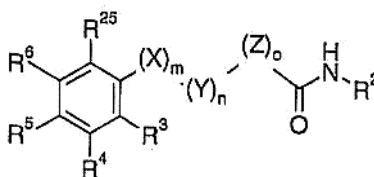
Método 8

- 5 Para la preparación de compuestos de fórmula XIV (para R¹, R² ≠ H; Q= CH₂) y para la preparación de compuestos de fórmula XV (para Q= CH₂): reducción de una amida de fórmula XVII (para R¹, R² ≠ H) o reducción de una amida de fórmula XVIII seguido de protección del resto nitrógeno con un grupo protector de nitrógeno.

fórmula XVII



fórmula XVIII

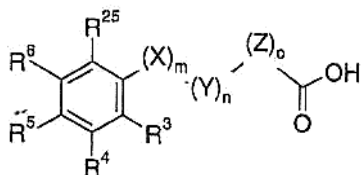


- 10 en la que R¹-R⁶, X, Y, Z, m, n, o, son tal como se han definido en este texto y R²⁵ es un halógeno tal como yodo o bromo o R²⁵ es un pseudo halógeno tal como p.ej. un grupo trifluorometilsulfonilo o un grupo nonafluorobutilsulfonilo.

Método 9

- 15 Para la preparación de compuestos de fórmula XVII y para la preparación de compuestos de fórmula XVIII: activación de un ácido carboxílico de fórmula XIX con un agente activante tal como p.ej. cloruro de tionilo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida o carbonil-diimidazol seguido de reacción con una amina de fórmula XX.

fórmula XIX



fórmula XX



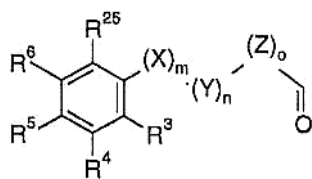
- 20 en la que R¹-R⁶, X, Y, Z, m, n, o, son tal como se han definido en este texto y R²⁵ es un halógeno tal como yodo o bromo o R²⁵ es un pseudo halógeno tal como p.ej. un grupo trifluorometilsulfonilo o un grupo nonafluorobutilsulfonilo. Las aminas de fórmula XX están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos descritos en los trabajos estándar tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, especialmente bajo condiciones de reacción como aquellas conocidas como adecuadas para tales reacciones.

Método 10

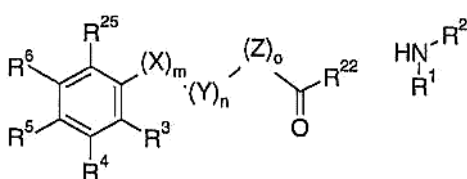
- 25 Para la preparación de compuestos de fórmula XIV (para R¹, R² ≠ H; Q= CH₂ o CHR²²) y para la preparación de compuestos de fórmula XV (para Q= CH₂ o CHR²²): aminación reductiva de un aldehído de fórmula XXI o de una cetona de fórmula XXII con una amina de fórmula XX, usando un reactivo reductor tal como p.ej. cianoborohidruro de sodio. Para R¹= H, la aminación reductiva va seguida de la protección del resto nitrógeno con un grupo protector de nitrógeno.

30

fórmula XXI



fórmula XXII



fórmula XX

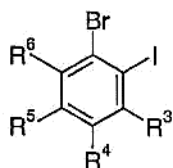


- 5 en la que R^1 - R^6 , R^{22} , X, Y, Z, m, n, o, son tal como se han definido en este texto y R^{25} es un halógeno tal como yodo o bromo o R^{25} es un pseudo halógeno tal como p.ej. un grupo trifluorometilsulfonilo o un grupo nonafluorobutilsulfonilo.

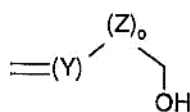
Método 11

- 10 Para la preparación de compuestos de fórmula XXI (para $n = 1$, $X = CH_2$, $Y = CH_2$, CHR^{16}) y para la preparación de compuestos de fórmula XXII (para $n = 1$, $X = CH_2$, $Y = CH_2$, CHR^{16}): un reacción tándem de Heck-isomerización de un compuesto 1-bromo-2-yodobenceno de fórmula XXIII y una olefina de fórmula XXIV o de fórmula XXV según Gibson *et al* Synlett **1999**, 954 y Qadir *et al*. Tetrahedron Letters, **44**, **2003**, 3675.

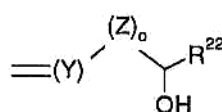
fórmula XXIII



fórmula XXIV



fórmula XXV

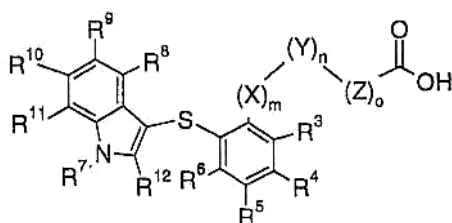


- 15 en la que R^1 - R^6 , R^{22} , Y, Z, o son tal como se han definido en este texto. Los compuestos 1-bromo-2-yodobenceno de fórmula XXIII, olefina de fórmula XXIV o de fórmula XXV están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos descritos en trabajos estándar tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, especialmente bajo condiciones de reacción como aquellas conocidas como adecuadas para tales reacciones.

Método 12

- 20 Para la preparación de compuestos de fórmula VIII: activación de un ácido carboxílico de fórmula XXVI con un reactivo activante tal como p.ej. carbonil-diimidazol seguido de la reacción con una amina de fórmula XX.

fórmula XXVI



fórmula XX

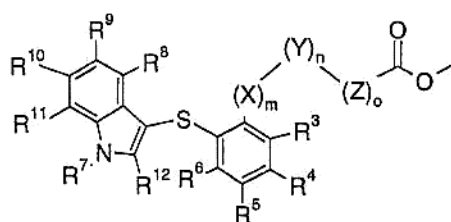


en la que R^1 - R^{12} , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto.

- 25 Método 13

Para la preparación de compuestos de fórmula XXVI: hidrólisis de un éster de ácido carboxílico de fórmula XXVII.

fórmula XXVII

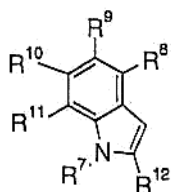


en la que R^3 - R^{12} , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto.

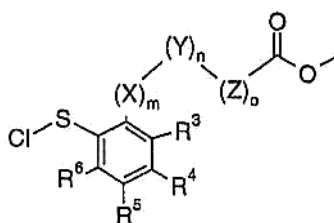
Método 14

- 5 Para la preparación de compuestos de fórmula XXVII: el indol apropiado de fórmula V se combina con el cloruro de sulfenilo apropiado de fórmula XXVIII para generar el producto deseado de fórmula XXVII, usando la metodología conocida (Hamel P. *et al. J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, 36, 643).

fórmula V



fórmula XXVIII

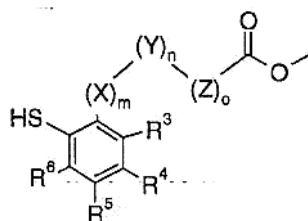


- 10 en la que R^3 - R^{12} , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto.

Método 15

Para la preparación de compuestos de fórmula XXVIII: reacción de un tiofenol de fórmula XXIX con un agente clorante tal como N-cloro succinimida.

fórmula XXIX



15

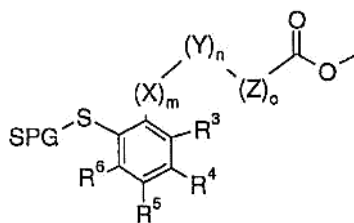
en la que R^3 - R^6 , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto.

Método 16

Para la preparación de compuestos de fórmula XXIX: desprotección del resto tior de un tior protegido de fórmula XXX.

20

fórmula XXX



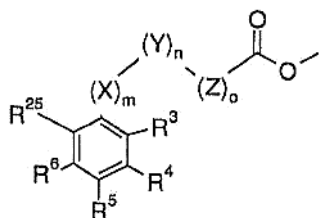
en la que R^3 - R^6 , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto y SPG es un grupo protector de tiol, p.ej. un grupo tri-*iso*-propilsililo o un grupo metoxicarbonil-etilo.

Método 17

- 5 Para la preparación de compuestos de fórmula XXX: reacción de un compuesto de fórmula XXXI con un tiol protegido de fórmula XVI en presencia de un catalizador de paladio y una base apropiada según Arnould, J. C. *et al. Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 4523 y Winn M. *et al. J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4393.

fórmula XXXI

fórmula XVI



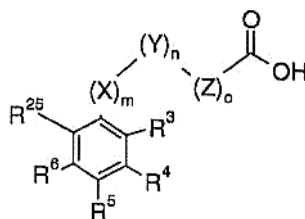
HS-SPG

- 10 en la que R^3 - R^6 , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto, SPG es un grupo protector de tiol, p.ej. un grupo tri-*iso*-propilsililo o un grupo metoxicarbonil-etilo, y R^{25} es un halógeno tal como yodo o bromo o R^{25} es un pseudo halógeno tal como p.ej. un grupo trifluorometilsulfonilo o un grupo nonafluorobutilsulfonilo.

Método 18

- 15 Para la preparación de compuestos de fórmula XXXI: esterificación de Fisher de un ácido carboxílico de fórmula XXXII:

fórmula XXXII



- 20 en la que R^3 - R^6 , X, Y, Z, m, n o son tal como se han definido en este texto, y R^{25} es un halógeno tal como yodo o bromo. Los ácidos carboxílicos de fórmula XXXII están disponibles comercialmente o pueden prepararse según los métodos descritos en los trabajos estándares como Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, especialmente bajo condiciones de reacción como aquellas conocidas como adecuadas para tales reacciones.

Ejemplos

- 25 Los datos de LC-MS analíticos (Método A) se obtuvieron con aparato PE Sciex API 150EX equipado con una fotoionización a presión atmosférica y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con tamaño de partícula de 3,5 μ m; sistema de disolventes: A= agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B= agua/acetronitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: elución en gradiente lineal con 90% A/10% B a

100% B en 4 minutos y con un flujo de 2 mL/minuto. La pureza se determinó por integración del trazado de UV (254 nm) y ELSD (detector evaporativo de dispersión de luz por sus siglas en inglés). Los tiempos de retención (t_R) están expresados en minutos.

- 5 La purificación por LC-MS preparativa se llevó a cabo en el mismo aparato con ionización química a presión atmosférica. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con tamaño de particular de 5 μm ; Método: elución en gradiente lineal con 80% A a 100% B en 7 minutos y con un flujo de 22,7 mL/minuto. La recolección de fracciones se llevó a cabo por detección de MS con divisor de flujo (Split-flow).

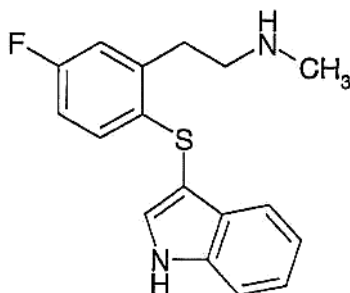
- 10 Los datos de LC-MS-TOF analíticos (TOF= tiempo de vuelo) (Método B) se obtuvieron en un micromasas LCT 4-ways MUX equipado con un sistema de detección Waters 2488/Sedex 754. Columna: 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con tamaño de particular de 3,5 μm ; sistema de disolventes: A= agua/ácido trifluoroacético (100:0,05) y B= agua/acetonitrilo/ácido trifluoroacético (5:95:0,03); Método: elución en gradiente lineal con 90% A/10% B a 100% B en 4 minutos y con un flujo de 2 mL/minuto. La pureza se determinó por integración del trazado de UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (t_R) están expresados en minutos.

La invención descrita en este texto está ilustrada además mediante los ejemplos siguientes no limitantes.

- 15 Preparación de compuestos de la invención

Ejemplo 1

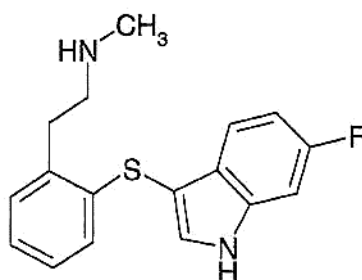
Síntesis de 1. {2-[5-fluoro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina (Método 2)



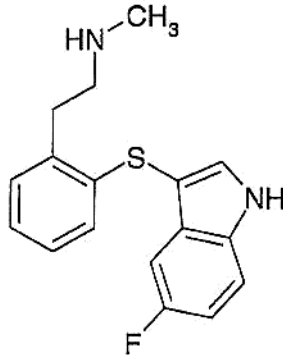
- 20 El terc-butil-éster del ácido {2-[5-fluoro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico (99 mg, 0,24 mmol) se disuelve en metanol (1,5 mL) y se añade dietiléter saturado con ácido clorhídrico (0,5 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra a vacío. Se añade agua (5 mL) al residuo y la mezcla se basifica por adición de amoníaco acuoso (25%). La fracción acuosa se extrae con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secan (MgSO_4) y se concentran a vacío. El producto se purifica por HPLC preparativo o cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-etanol-trietilamina (100:5:5) para dar 62 mg (83%) del compuesto del título.

Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga:

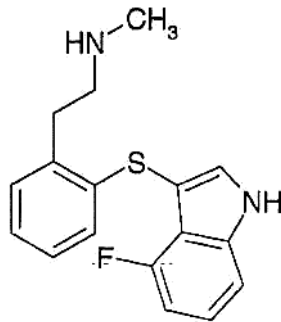
2. {2-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



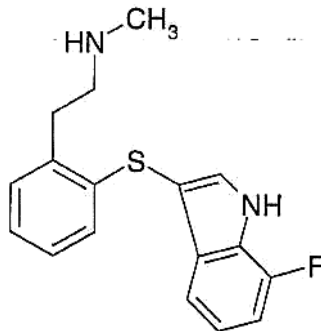
3. {2-[2-(5-Fluoro-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



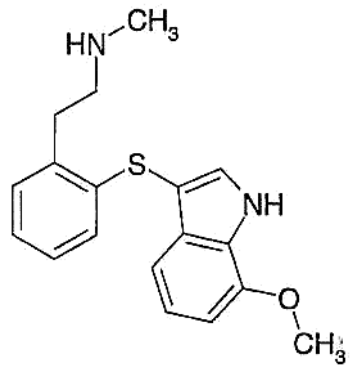
4. {2-[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



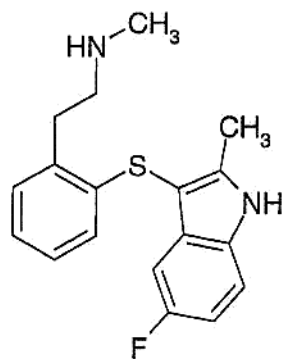
5. {2-[2-(7-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



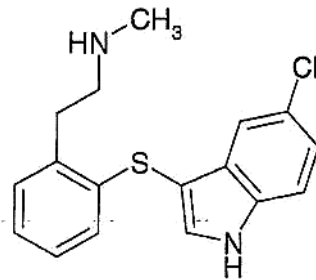
6. {2-[2-(7-Metoksi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



7. {2-[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina

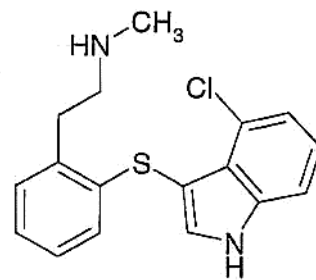


8. {2-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina

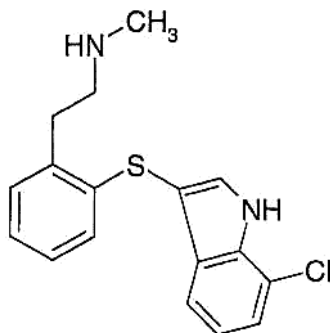


5

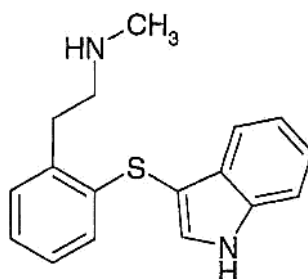
9. {2-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



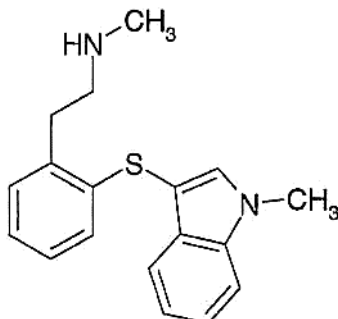
10. {2-[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



11. {2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina

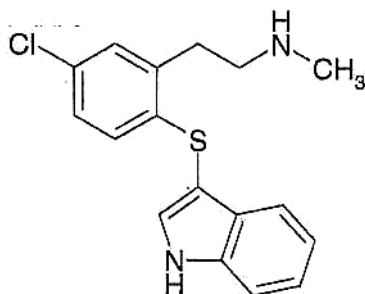


12. {2-[2-(1-Metil-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina

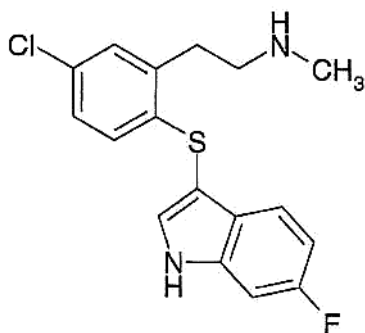


5

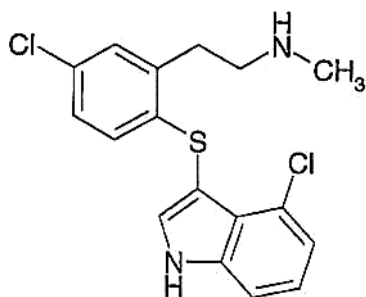
13. {2-[5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



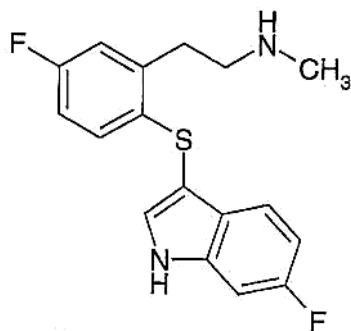
14. {2-[5-Cloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina



15. {2-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina

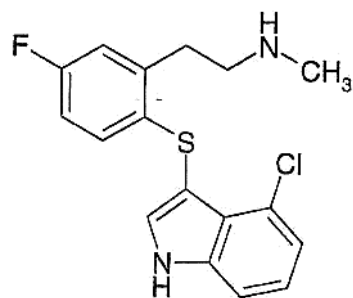


16. {2-[5-Fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina

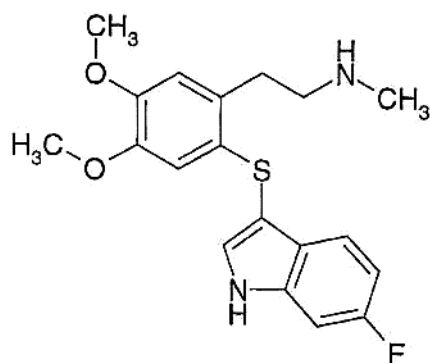


5

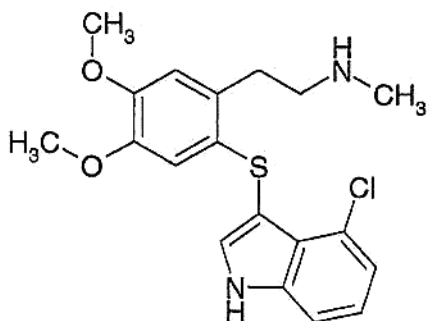
17. (2-(2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil)-etil)-metil-amina



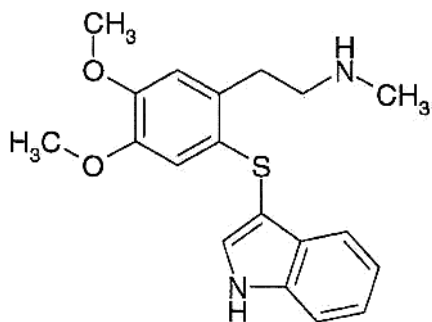
18. {2-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina



19. {2-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina

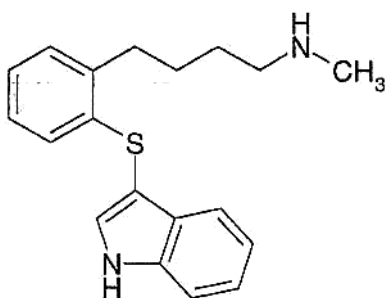


20. {2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina

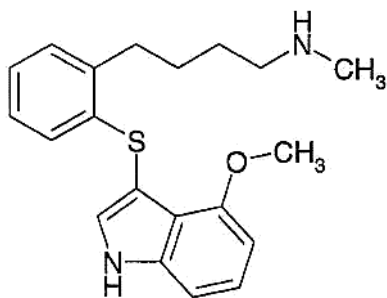


5

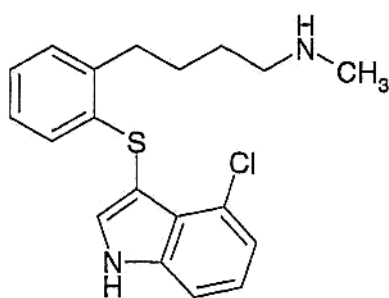
21. {4-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina



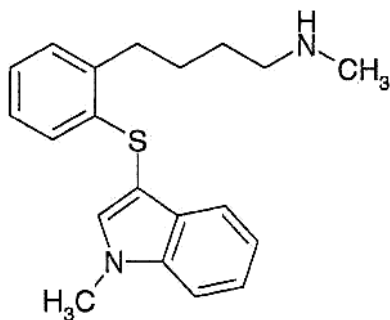
22. {4-[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina



23. {4-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina



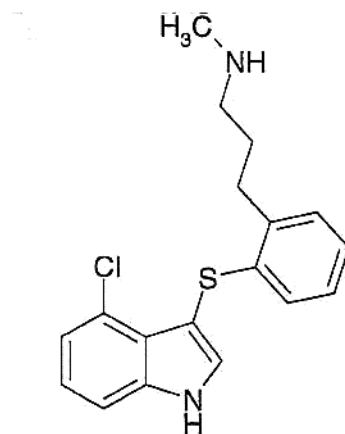
24. Metil-{4-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-amina



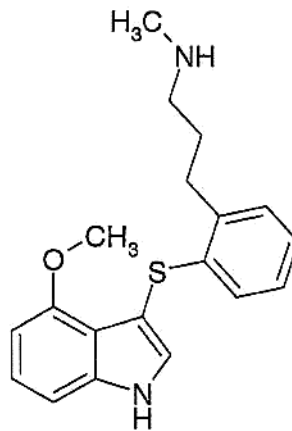
5

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

25. {3-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina

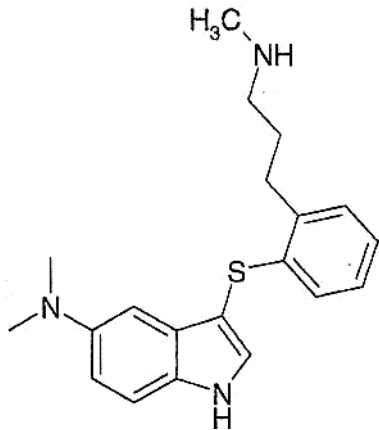


26. {3-[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina



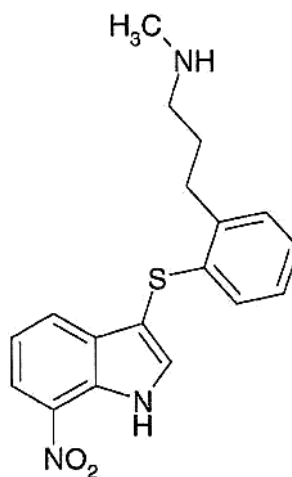
El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:

27. Dimetil-{3-[2-(3-metilamino-propil)-fenilsulfanil]-1H-indol-5-il}-amina



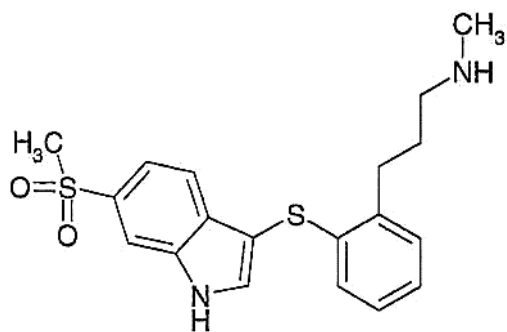
5

28. Metil-{3-[2-(7-nitro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina

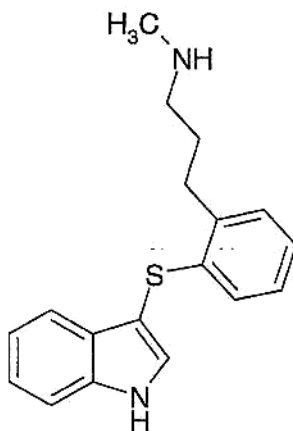


Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

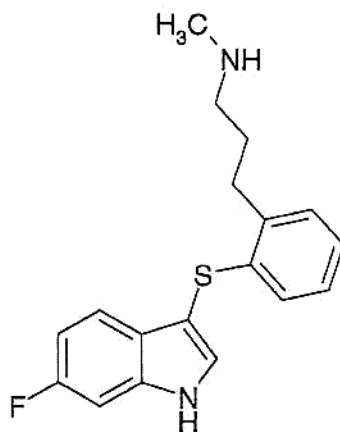
29. {3-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina



30. {3-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina



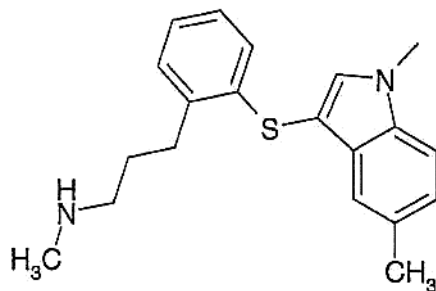
31. {3-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina



5

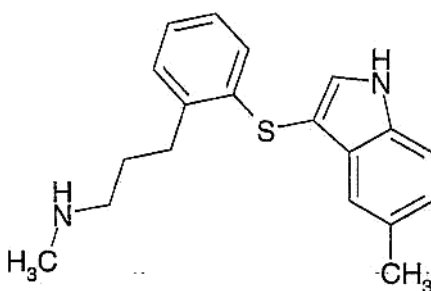
El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:

32. Metil-{3-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina



El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:

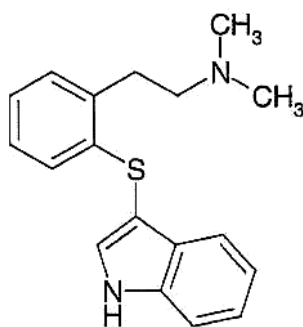
33. Metil-{3-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina



5 Los datos analíticos de los compuestos 1-24 se muestran en la Tabla 2.

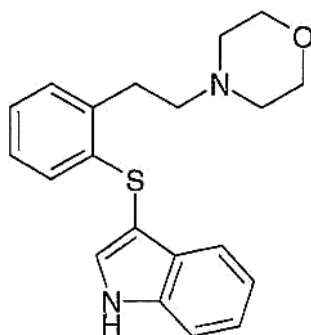
Ejemplo 2

Síntesis de 35. {2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-dimetil-amina (Método 3)

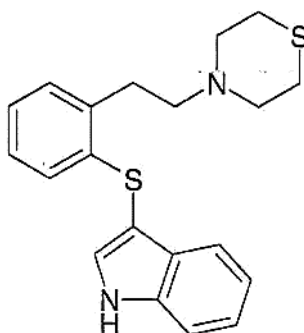


10 Se añade 2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-*N,N*-dimetil-acetamida (116 mg, 0,37 mmol) en 6 mL de THF a LiAlH_4 (43 mg, 1,12 mmol) en 4 mL de THF. La mezcla de reacción se agita 16 horas a 50°C. La reacción se para con agua y NaOH 2N. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, luego se añaden 2,5 mL de agua y la agitación se continuó durante otra hora. La mezcla se filtra, se seca con MgSO_4 y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía flash o HPLC preparativo para dar el compuesto del título. Los compuestos siguientes se prepararon de manera análoga:

15 36. 3-[2-(2-Morfolin-4-il-etil)-fenilsulfanil]-1H-indol

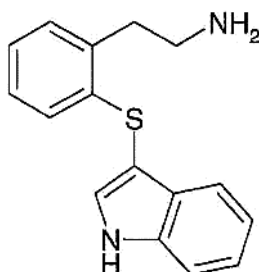


37. 3-[2-(2-Tiomorfolin-4-il-etil)-fenilsulfanil]-1H-indol



El siguiente compuesto se preparó de manera análoga:

5 34. 2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]etilamina



Preparación de intermedios

Ejemplo 3

10 Síntesis de terc-butil-éster del ácido {2-[5-Fluoro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico (Método 4, Método 5, Método 14, Método 15)

15 El terc-butil-éster del ácido [2-(5-Fluoro-2-mercapto-fenil)-etil]-metil-carbámico (240 mg, 0,84 mmol) se disuelve en THF seco (3 mL) y se añade gota a gota a una solución de N-clorosuccinimida (112 mg, 0,84 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL) a 0°C. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. La solución de cloruro de sulfenilo resultante se añade gota a gota a una solución de 1H-indol (147 mg, 1,26 mmol) en THF seco (3 mL) a 0°C. La mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C antes de añadir una solución saturada de bicarbonato sódico (15 mL). La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 x 20 mL) y las fracciones orgánicas combinadas se lavan con sal muera, se secan (MgSO₄) y se concentran a vacío. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano, primero (1:10) luego (1:4). De la evaporación de los volátiles se aísla 99 mg (29%) del compuesto del título.

20 Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

Terc-butil-éster del ácido {2-[5-fluoro-2(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico

Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico

- Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(4-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(7-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(7-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
- 5 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(5-fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(5-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(7-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
- 10 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(1-metil-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[5-cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[5-cloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[5-cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[5-fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-carbámico
- 15 Terc-butil-éster del ácido (2-(2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil)-etil)-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {4-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-carbámico
- 20 Terc-butil-éster del ácido 4-[2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {4-[2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido metil-{4-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-carbámico
 Metil-éster del ácido 2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético

Los siguientes intermedios se prepararon de manera análoga:

- 25 Terc-butil-éster del ácido {3-[2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {3-[2-(4-metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {3-[2-(5-dimetilamino-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido metil-{3-[2-(7-nitro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {3-[2-(6-metanosulfonil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-carbámico
- 30 Terc-butil-éster del ácido {3-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido {3-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido metil-{3-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-carbámico
 Terc-butil-éster del ácido metil-{3-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-carbámico

Ejemplo 4

- 35 Síntesis de terc-butil-éster del ácido [2-(5-fluoro-2-mercapto-fenil)-etil]-metil-carbámico (Método 6, Método 16)

Se disuelve terc-butil-éster del ácido [2-(5-fluoro-2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-etil]-metil-carbámico (1,60 g, 3,62 mmol) en THF seco (12 mL) y trietilamina trihidrofluoruro (0,59 g, 3,66 mmol). La mezcla resultante se calienta a

60°C durante 5 minutos, luego se enfría y se concentra a vacío. El producto se purifica eluyendo a través de una columna de sílice con acetato de etilo-heptano (1:4) para dar 0,72 g (72%) del compuesto del título como un aceite.

Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

Terc-butil-éster del ácido [2-(2-mercapto-fenil)-etil]-metil-carbámico

5 Terc-butil-éster del ácido [2-(5-cloro-2-mercapto-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butil-éster del ácido [2-(2-mercapto-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butil-éster del ácido [4-(2-mercapto-fenil)-butil]-metil-carbámico

Metil-éster del ácido (2-mercapto-fenil)-acético

Terc-butil-éster del ácido [3-(2-mercapto-fenil)-propil]-metil-carbámico

10 Ejemplo 5

Síntesis de terc-butil-éster del ácido [2-(5-fluoro-2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-etil]-metil-carbámico (Método 7, Método 17)

15 Terc-butil-éster del ácido [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etil]-metil-carbámico (3,0 g, 9,03 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (83 mg, 0,09 mmol), bis(2-difenilfosfinofenil)éter (97 mg, 0,18 mmol), tert-butóxido de sodio (1,10 g, 11,7 mmol), triisopropilsilanotiol (1,90 g, 9,93 mmol) y tolueno seco (15 mL) se sitúan en tubo de reacción para microondas Emrys Optimizer EXP de 20 mL. El recipiente de la reacción se sella y se somete a microondas calentando a 160°C durante 15 minutos. Al enfriar la mezcla se vierte sobre una columna de sílice y el producto se eluye con acetato de etilo-heptano (1:10). Esto proporciona 1,6 g (40%) del compuesto del título como un aceite, que se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

20 Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

Terc-butil-éster del ácido metil-[2-(2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-etil]-carbámico

Terc-butil-éster del ácido [2-(5-cloro-2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butil-éster del ácido [2-(4,5-dimetoxi-2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butil-éster del ácido metil-[4-(2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-butil]-carbámico

25 Metil-éster del ácido (2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-acético

Terc-butil-éster del ácido metil-[3-(2-triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-propil]-carbámico

Ejemplo 6

Síntesis de [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etil]-metil-amina (Método 8)

30 Se suspende hidruro de aluminio y litio (7,50 g, 197 mmol) en dietiléter seco (75 mL) y se enfría a 0°C. El cloruro de aluminio (III) (8,80 g, 65,8 mmol) se disuelve en dietiléter seco (75 mL) y se añade gota a gota a 0-5°C. El baño de frío se retira y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución del reactivo de hidruro de aluminio resultante se enfría a 0°C seguido de la adición gota a gota de [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etil]-N-metil-acetamida (16,2 g, 65,8 mmol) disuelto en THF seco (150 mL). Después de la adición completa, la solución se deja calentar hasta temperatura ambiente y la agitación se continúa durante 16 horas. La mezcla se enfría a 10°C
35 seguido de la adición lenta gota a gota de agua (16 mL) seguido de hidróxido de sodio 2M (16 mL) y agua (80 mL) para destruir el agente reductor en exceso. La mezcla se filtra y se concentra a vacío. El residuo se retoma en acetato de etilo (200 mL), se seca (MgSO₄) y se concentra de nuevo para dar 14,6 g (95%) del compuesto del título como un aceite.

Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

40 [2-(2-Yodo-fenil)-etil]-metil-amina

[2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-etil]-metil-amina

[2-(2-Bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-amina

[4-(2-Bromo-fenil)-butil]-metil-amina

Síntesis de terc-butil-éster del ácido [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etil]-metil-carbámico (Método 8)

Se disuelve [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-etil]-metil-amina (14,6 g, 62,9 mmol) en THF seco (200 mL) y se añade diciterc-butyl-dicarbonato (15,1 g, 69,2 mmol). La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se retiran por medio de evaporación y el crudo de la mezcla se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-heptano (1:4) para proporcionar 19,4 g (93%) del compuesto del título como un aceite.

5 Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

Terc-butyl-éster del ácido [2-(2-yodo-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butyl-éster del ácido [2-(2-bromo-5-cloro-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butyl-éster del ácido [2-(2-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-etil]-metil-carbámico

Terc-butyl-éster del ácido [4-(2-bromo-fenil)-butil]-metil-carbámico

10 Ejemplo 7

Síntesis de [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida (Método 9)

15 Se añade cloruro de tionilo (9,4 mL, 129 mmol) a una solución de ácido (2-bromo-5-fluoro-fenil)-acético (20,0 g, 85,8 mmol) en tolueno seco (400 mL). La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas y el disolvente se retira a vacío. El residuo se retoma en tolueno seco (400 mL) y se enfría a 0°C. Se añade metilamina al 40% (ac) (17,7 mL, 515 mmol) gota a gota a 0-5°C. Luego la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte sobre agua (250 mL) y se extrae con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio (150 mL) y sal muera (150 mL), se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. Esto da 16,2 g (77%) de [2-(2-bromo-5-fluoro-fenil)-N-metil-acetamida cristalina.

Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

20 2-(2-Yodo-fenil)-N-metil-acetamida

2-(2-Bromo-5-cloro-fenil)-N-metil-acetamida

2-(2-Bromo-4,5-dimetoxi-fenil)-N-metil-acetamida

4-(2-Bromo-fenil)-N-metil-acetamida

Ejemplo 8

25 Síntesis de terc-butyl-éster del ácido [3-(2-bromo-fenil)-propil]-metil-carbámico (Método 10)

30 Se añade metilamina (8M en etanol, 38 mL, 304 mmol) a 3-(2-bromo-fenil)-propionaldehído (6,32 g, 29,7 mmol) y cianoborohidruro de sodio (2,24 g, 35,6 mmol) en metanol. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade ácido acético lentamente hasta pH<7. La mezcla de reacción se agita durante ½ hora y se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso. El metanol se retira a vacío y se añaden acetato de etilo y sal muera. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en THF (150 mL) y se añade di-terc-butyl-dicarbonato (7,2 g, 33 mmol) y trietilamina (5,2 mL, 37,1 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, se filtra sobre gel de sílice y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía flash (gel de sílice acetato de etilo/heptano) para dar 3,23 g (33%) del compuesto del título.

Ejemplo 9

35 Síntesis de 2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-N,N-dimetil-acetamida (Método 12)

40 Se añade N,N'-dicitclohexilcarbodiimida (875 mg, 4,2 mmol) a ácido [2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (600 mg, 2,1 mmol) en 3 mL de DMF seca y 7 mL de acetonitrilo y se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 5,3 mL de dimetilamina (2M en THF, 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se agita 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío. El residuo se extrae con acetato de etilo (3 veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan con sal muera, se secan sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) da 116 mg (18%) del compuesto del título.

Los intermedios siguientes se prepararon de manera análoga:

2-[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acetamida

45 2-[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-fenil]-1-morfolin-4-il-etanona

2-[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-fenil]-1-tiomorfolin-4-il-etanona

Ejemplo 10

Síntesis de ácido [2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (Método 13)

5 Se añade LiOH (1,6 g, 67,3 mmol) a metil-éster del ácido [2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-acético (2 g, 6,73 mmol) en 27 mL de mezcla THF/agua (20:7). La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a 150°C en un reactor para microondas Emrys Optimizer EXP con calentamiento con microondas y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se acidula con HCl concentrado. Se añade acetato de etilo y la fase orgánica se lava con sal muera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para dar el compuesto del título, que se usa en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 11

10 Síntesis de metil-éster del ácido (2-bromo-fenil)-acético (Método 18)

Se añaden 2 mL de H₂SO₄ a ácido (2-bromo-fenil)-acético (15 g, 70 mmol) en 150 mL de metanol. La mezcla de reacción se pone a reflujo 16 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se añaden 100 mL de NaHCO₃ saturado (ac). El metanol se retira a vacío. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con sal muera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para dar el compuesto del título.

15 **Ejemplo 12**

Síntesis de ácido 4-(2-bromo-fenil)-butírico

20 Se añade cloruro de metanosulfonilo (7,7 mL, 97 mmol) en 100 mL de THF seco a una solución de 3-(2-bromo-fenil)-propan-1-ol (17,4 g, 80,9 mmol) y trietilamina (14,7 g, 146 mmol) en 200 mL de THF seco a 0°C bajo atmósfera de argón. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con sal muera, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para dar 23 g (97%) de 3-(2-bromo-fenil)-propil-éster del ácido de metanosulfónico como un aceite. El 3-(2-bromo-fenil)-propil-éster del ácido de metanosulfónico (23 g, 78 mmol) en 300 mL de DMF seca se añade a una suspensión de cianuro de potasio (15,3 g, 235 mmol) en DMF seca. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). La fase orgánica se lava con sal muera (dos veces), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. El residuo se sitúa sobre una columna de gel de sílice y se eluye con acetato de etilo/heptano (1:4) y se concentra a vacío para dar 16,0 g de 4-(2-bromo-fenil)-butironitrilo (91%) como un aceite. Se añaden 300 mL de HCl concentrado a 4-(2-bromo-fenil)-butironitrilo (16,0 g, 71 mmol) en 150 mL de ácido acético. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío parcialmente y se vierte sobre agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo (3 veces). La fase orgánica se lava con sal muera (dos veces), se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para dar el compuesto del título como un material cristalino.

30

Tabla 1. Reactivos usados para la preparación de compuestos en los Ejemplos 1-10

Nombre	Proveedor	Nº CAS	Nº Cat.
6-Fluoroindol	Avocado	399-51-9	24633
5-Fluoroindol	Aldrich	399-52-0	F910-8
4-Fluoroindol	Aldrich	387-43-9	45,739-6
7-Fluoroindol	Lancaster	387-44-0	17621
7-Metoxiindol	Aldrich	3189-22-8	11,398-0
5-Fluoro-7-metilindol	Aldrich	399-72-4	51,153-6
5-Cloroindol	Aldrich	17422-32-1	C4,760-4
4-Cloroindol	Biosynth	25235-85-2	C4200
7-Cloroindol	Matrix	53924-05-3	8757
1-Metilindol	Aldrich	603-76-9	19,398-4
4-Metoxiindol	Biosynth	4837-90-5	M-3450
5-Aminoindol		5192-03-0	

ES 2 616 095 T3

Nombre	Proveedor	N° CAS	N° Cat.
7-Nitroindol		6960-42-5	
6-(Metilsulfonyl)-1H-indol	Apollo	NA	OR7793
4-Metilindol	Acros	16096-32-5	13389-0010
Metilamina	Aldrich	74-89-5	42,646-6
Dimetilamina	Aldrich	124-40-3	39,195-6
Morfolina	Aldrich	110-91-8	25,236-0
Tiomorfolina	Fluka	123-90-0	88885
Ácido 2-yodofenil-acético	Aldrich	18698-96-9	53,147-2
Ácido 2-Bromo-5-clorofenil-acético	Apollo	81682-38-4	OR2153
Ácido 2-Bromo-5-fluorofenil-acético	Matrix	NA	11281
Ácido 2-Bromo-4,5-dimetoxifenil-acético	Apollo	4697-62-5	OR4518
Ácido 3-(2-bromofenil)propiónico	Transwld	15115-58-9	B3193
1-Bromo-2-yodobenceno	Aldrich	583-55-1	24,261-6
Alcohol alílico	Aldrich	107-18-6	24,053-2
3-Buten-1-ol	Aldrich	627-27-0	11,036-1
N-Clorosuccinimida	Aldrich	128-09-6	10,968-1
Cloruro de sulfurilo	Aldrich	7791-25-5	27,850-5
Triisopropilsilanotiol	Aldrich	156275-96-6	42,993-7
Di-terc-butil-dicarbonato	Fluka	24424-99-5	34660
Bis(2-difenilfosfinofenil)éter	Aldrich	166330-10-5	51,001-7
Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)	Aldrich	52409-22-0	32,877-4
Terc-butóxido de sodio	Aldrich	865-48-5	35,927-0
Trietilamina tris(fluoruro de hidrógeno)	Aldrich	73602-61-6	34,464-8
Hidruro de aluminio y litio	Aldrich	16853-85-3	21,277-6
Cloruro de aluminio	Aldrich	7446-70-0	29,471-3
N,N'-Diciclohexilcarbodiimida	Aldrich	538-75-0	D8,000-2
1,1'-Carbonildiimidazol	Aldrich	530-62-1	11,553-3
Cloruro de tionilo	Acros	7719-09-7	16949-0010

NA: no disponible por sus siglas en inglés

ES 2 616 095 T3

Tabla 2. Masa molecular medida (M+H⁺), tiempo de retención medido (t_R, min) y purezas por UV y ELSD (%).

Compuesto	Método LC/MS	t _R min	Pureza por UV (%)	Pureza por ELSD (%)	M+H ⁺
1	A	1,87	93	99	301,0
2	A	1,90	99	99	302,1
3	A	1,87	98	99	301,1
4	A	1,80	97	99	301,0
5	A	1,88	94	100	301,1
6	A	1,86	92	100	313,2
7	A	1,92	99	100	315,0
8	A	1,99	98	100	317,1
9	A	1,89	100	100	317,1
10	A	2,01	96	100	317,1
11	A	1,81	99	100	283,2
12	A	2,00	99	99	297,1
13	A	2,00	98	99	317,1
14	A	2,08	97	98	334,9
15	A	2,07	95	97	351,1
16	A	1,96	98	96	318,9
17	A	1,94	98	98	335,1
18	A	1,80	97	99	361,1
19	A	1,83	99	98	377,1
20	A	1,74	96	99	342,9
21	B	1,68	100	100	311,2
22	B	1,62	92	100	341,3
23	B	1,70	97	100	345,2
24	B	1,85	97	100	325,3
25	A*	1,58	97	100	331,2
26	A*	1,47	91	100	327,3
29	A**	0,80	98	97	375,2

Compuesto	Método LC/MS	t _R min	Pureza por UV (%)	Pureza por ELSD (%)	M+H ⁺
30	A*	1,51	96	100	297,3
31	A*	1,60	96	100	315,2
33	A*	1,64	95	100	311,4
35	A*	1,48	100	98	297,2
36	A*	1,48	99	99	339,3
37	A*	1,60	85	98	355,2

*: igual que el método A, pero con la temperatura de la columna a 40°C, **: igual que el método A, pero con elución con gradiente lineal con 90% eluyente A/10% eluyente B a 100% eluyente B en 2,4 minutos, el flujo es 3,3 mL/minuto y la columna es Waters SunFire (C18 3,5 µm 4,6 x 30 mm)

Ejemplo 1

5 Ensayo de inhibición del transportador

Medidas de la recaptación de [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de ratas

Los cerebros enteros de ratas Wistar machos (125-225 g), excluyendo el cerebelo, se homogeneizan en sacarosa 0,40 M suplementada con nialamida 1 mM con un homogeneizador de vidrio/teflón. El homogeneizado se centrifuga a 1000 x g durante 10 min a 4°C. El pelet se retira y el sobrenadante se centrifuga a 40000 x g durante 20 min. El pelet final se homogeneiza en un tampón para ensayo (0,5 mg tejido original / pocillo). Los compuestos para el ensayo (o tampón) y [³H]-5-HT 10 nM se añaden a placas de 96 pocillos. Composición del tampón del ensayo: NaCl 123 nM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 2g/l y ácido ascórbico 0,2 g/l. El tampón se oxigena con O₂ 95%/CO₂ 5% durante 10 min. La incubación se inició al añadir tejido sobre un volumen de ensayo final de 0,2 mL. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37°C, las muestras se filtraron directamente sobre filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (embebidos durante 30 min en polietilenimina 0,1%) a vacío y se lavan inmediatamente con tampón de ensayo 1 x 0,2 mL. La recaptación no específica se determina usando citalopram (concentración final 10 µM). El citalopram se incluye como referencia en todos los experimentos como curva de dosis-respuesta.

Medidas de la recaptación de [³H]noradrenalina en sinaptosomas corticales de ratas

El córtex occipital, temporal o parietal fresco de ratas Wistar machos (125-225 g), se homogeneizan en sacarosa 0,4 M con un homogeneizador de vidrio/teflón. El homogeneizado se centrifugó a 1000 x g durante 10 min a 4°C. El pelet se retira y el sobrenadante se centrifuga a 40000 x g durante 20 min. El pelet final se homogeneiza en un tampón para ensayo: NaCl 123 nM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 2g/l y ácido ascórbico 0,2 g/l (7,2 mg de tejido original / mL = 1 mg/ 140 µl). El tampón se oxigena con O₂ 95%/CO₂ 5% durante 10 min. El pelet se suspende en 140 volúmenes de tampón de ensayo. El tejido se mezcla con compuestos para el ensayo y después de 10 min de pre-incubación, se añaden [³H]noradrenalina 10 nM a un volumen final de 0,2 mL y la mezcla se incuba durante 15 min a 37°C. Después de 15 min de incubación, las muestras se filtran directamente sobre filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (embebidos durante 30 min en polietilenimina 0,1%) a vacío y se lavan inmediatamente con tampón de ensayo 1 x 0,2 mL. La recaptación no específica se determina usando talsupram (concentración final 10 µM). La duloxetine se incluyó como referencia en todos los experimentos como curva de dosis-respuesta.

Medidas de la recaptación de [³H]dopamina en sinaptosomas corticales de ratas

Preparación del tejido: ratas Wistar machos (125-250 g) se sacrifican por decapitación y se disecciona rápidamente el cuerpo estriado que se sitúa en sacarosa 0,40 M hielo. El tejido se homogeneiza suavemente (homogeneizador de vidrio/teflón) y la fracción P2 se obtiene por centrifugación (1000 g, 10 minutos y 40000 g, 20 minutos, 4°C) y se suspende en 560 volúmenes de un tampón fosfato Krebs-Ringer modificado, pH 7,4.

El tejido 0,25 mg/pocillo (140 µl) (tejido original) se mezcla con suspensión de ensayo. Después de 5 minutos de pre-incubación a temperatura ambiente, se añade [³H]-dopamina 12,5 nM y la mezcla se incuba durante 5 minutos a temperatura ambiente. El volumen final es 0,2 mL. La incubación se termina por filtración de las muestras a vacío a través de filtros Whatman GF/C con un lavado de tampón 1 x 0,2 ml. Los filtros se secan y se añade fluido de centelleo apropiado (Optiphase Supermix). Después de almacenar durante 2 horas en la oscuridad el contenido de radioactividad se determina por conteo por centelleo líquido. La recaptación se obtiene por sustracción de la unión

no específica y el transporte pasivo medido en presencia de 100 μ M de bengtropina. Para la determinación de la inhibición de la recaptación se usan diez concentraciones de fármacos que abarcan 6 décadas.

3 H-DA = hidrocloreuro de 3,4-(anillo-2,5,6- 3 H)dopamina de New England Nuclear, actividad específica 30-50 Ci/mmol.

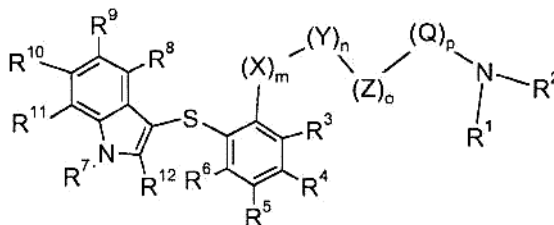
Hyttel, *Biochem. Pharmacol.* 1978, 27, 1063-1068;

5 Hyttel, *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & bil. Psychiat.* 1982, 6, 277-295;

Hyttel & Larsen, *Acta Pharmacol. Tox.* 1985, 56, suppl. 1, 146-153.

REIVINDICACIONES

1. La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general IV



Fórmula IV

5 en la que

R^1 - R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il; o R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende además un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

10 R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il, amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilamino, di- $(C_{1-6}$ -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)ilcarbonil, aminocarbonil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilaminocarbonil, di- $(C_{1-6}$ -alqu(en/in)il)aminocarbonil, hidroxil, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxil, C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)il, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil, halo- C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfanil y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil;

15 R^7 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il;

X se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{13} ó $CR^{14}R^{15}$;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{16} y $CR^{17}R^{18}$;

Z se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{19} y $CR^{20}R^{21}$;

20 Q se selecciona entre el grupo que consiste en CH_2 , CHR^{22} y $CR^{23}R^{24}$; y

m, n o y p son independientemente 0 ó 1, donde $m+n+o+p$ es igual a 1, 2, 3 ó 4, con la condición de que cuando $m+n+o+p$ es igual a 1 entonces ningún X, Y, Z, y Q son CH_2 ;

en la que R^{13} - R^{24} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C_{1-6} -alqu(en/in)il, C_{3-8} -cicloalqu(en)il, y C_{3-8} -cicloalqu(en)il- C_{1-6} -alqu(en/in)il;

25 como la base libre o una de sus sales.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, C_{1-6} -alqu(en/in)il o en el que R^1 y R^2 junto con el nitrógeno forman un anillo de 4-7 miembros que contiene cero o un doble enlace, opcionalmente dicho anillo además de dicho nitrógeno comprende además un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que R^3 - R^6 y R^8 - R^{12} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, C_{1-6} -alqu(en/in)il, di- $(C_{1-6}$ -alqu(en/in)il)amino, C_{1-6} -alqu(en/in)iloxil y C_{1-6} -alqu(en/in)ilsulfonil.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R^3 - R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno y C_{1-6} -alqu(en/in)iloxil.

- 5
5. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R⁸-R¹² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, nitro, C₁₋₆-alqu(en/in)il, di-(C₁₋₆-alqu(en/in)il)amino, C₁₋₆-alqu(en/in)iloxi y C₁₋₆-alqu(en/in)ilsulfonil.
 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R⁷ se selecciona entre hidrógeno y C₁₋₆-alqu(en/in)il.
 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que X, Y, Z y Q son CH₂.
 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, estando dichos compuestos seleccionados entre la lista siguiente de compuestos

Compuesto	
Nº	Nombre
1	{2-[5-Fluoro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
2	{2-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
3	{2-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
4	{2-[2-(4-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
5	{2-[2-(7-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
6	{2-[2-(7-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
7	{2-[2-(5-Fluoro-2-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
8	{2-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
9	{2-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
10	{2-[2-(7-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
11	{2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
12	{2-[2-(1-Metil-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
13	{2-[5-Cloro-2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
14	{2-[5-Cloro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
15	{2-[5-Cloro-2-(4-cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
16	{2-[5-Fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-metil-amina
17	(2-(2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil)-etil)-metil-amina
18	{2-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina
19	{2-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina
20	{2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-4,5-dimetoxi-fenil]-etil}-metil-amina
21	{4-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina
22	{4-[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina
23	{4-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-metil-amina
24	Metil-{4-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-butil}-amina
25	{3-[2-(4-Cloro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
26	{3-[2-(4-Metoxi-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina

Compuesto	
Nº	Nombre
27	Dimetil-{3-[2-(3-metilamino-propil)-fenilsulfanil]-1H-indol-5-il}-amina
28	Metil-{3-[2-(7-nitro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina
29	{3-[2-(6-Metanosulfonil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
30	{3-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
31	{3-[2-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-metil-amina
32	Metil-{3-[2-(1-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina
33	Metil-{3-[2-(5-metil-1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-propil}-amina
34	2-[2-(1H-Indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etilamina
35	{2-[2-(1H-indol-3-ilsulfanil)-fenil]-etil}-dimetil-amina
36	3-[2-(2-Morfolino-4-il-etil)-fenilsulfanil]-1H-indol
37	3-[2-(2-Tiomorfolino-4-il-etil)-fenilsulfanil]-1H-indol

como la base libre o una de sus sales.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y al menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en la inhibición del transportador de serotonina.
11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que un inhibidor de la recaptación de la serotonina es beneficioso.
12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en la inhibición de los transportadores de serotonina y noradrenalina.
- 10 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en la que un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina y norepinefrina es beneficioso.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en la inhibición de los transportadores de la serotonina y dopamina.
- 15 15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 14, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en la que un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina y dopamina es beneficioso.
16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, para uso en la inhibición de los transportadores de serotonina, noradrenalina y dopamina.
- 20 17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en la que un inhibidor combinado de la recaptación de la serotonina, norepinefrina y dopamina es beneficioso.
18. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 11, 13, 15 y 17, en la que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno afectivo.
- 25 19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que el trastorno afectivo es un trastorno depresivo como un trastorno depresivo mayor, depresión post-parto, distimia o depresión asociada a trastorno bipolar, alzheimer, psicosis o parkinson.
- 30 20. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que el trastorno afectivo es un trastorno de ansiedad como trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés post-traumático, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobias sociales y agorafobia.

21. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 y 17, en la que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno de dolor como síndrome de fibromialgia, dolor general, dolor de espalda, dolor de hombro, dolor de cabeza al igual que dolor mientras se está despierto y durante las actividades diarias.
- 5
22. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 y 17, en la que dicho trastorno o enfermedad es un trastorno por hiperactividad con déficit de atención.
 23. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 13 y 17, en la que dicho trastorno o enfermedad es incontinencia urinaria por estrés.